

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001518

International filing date: 02 February 2005 (02.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-032551
Filing date: 09 February 2004 (09.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

10.02.2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 2 月 9 日
Date of Application:

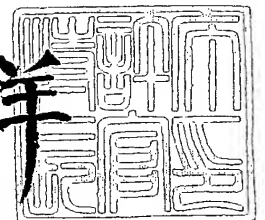
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 3 2 5 5 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 0 3 2 5 5 1]

出 願 人 日 産 化 学 工 業 株 式 会 社
Applicant(s): 大 正 製 薬 株 式 会 社

2 0 0 5 年 3 月 2 4 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



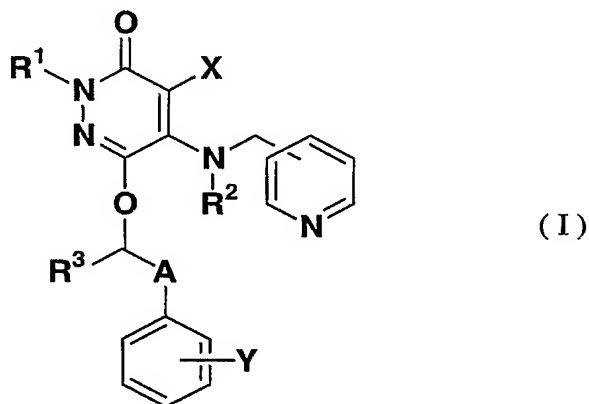
【書類名】 特許願
【整理番号】 NCD-004-X
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/50
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡 1 4 7 0 日産化学工業株式会社
 生物科学研究所内
 【氏名】 西山 浩史
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡 1 4 7 0 日産化学工業株式会社
 生物科学研究所内
 【氏名】 首藤 典正
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡 1 4 7 0 日産化学工業株式会社
 生物科学研究所内
 【氏名】 水流添 暢智
【特許出願人】
 【識別番号】 000003986
 【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社
【特許出願人】
 【識別番号】 000002819
 【氏名又は名称】 大正製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100090918
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 泉名 謙治
【選任した代理人】
 【識別番号】 100082887
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小川 利春
【選任した代理人】
 【識別番号】 100072774
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 山本 量三
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 102809
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I) で表される 3 (2 H) -ピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩を含む血管内膜肥厚抑制薬。

【化 1】



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子又は炭素数 1～6 のアルキル基を、 X はハロゲン原子、シアノ又は水素原子を、 Y はハロゲン原子、トリフルオロメチル又は水素原子を、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1～8 のアルキレンを示す。〕

【請求項 2】

式 (I) で表される化合物が、式 (I) において、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 は水素原子又は炭素数 1～4 のアルキル基、 X はハロゲン原子、 Y はハロゲン原子又は水素原子、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1～5 のアルキレンである請求項 1 に記載の血管内膜肥厚抑制薬。

【請求項 3】

式 (I) で表される化合物が、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン又は 4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである請求項 1 に記載の血管内膜肥厚抑制薬。

【請求項 4】

薬理学的に許容される塩が、有機酸塩又は無機酸塩である請求項 1 に記載の血管内膜肥厚抑制薬。

【書類名】明細書

【発明の名称】血管内膜肥厚抑制薬

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含む血管内膜肥厚抑制薬に関する。

【背景技術】

【0002】

心筋梗塞や狭心症は、その発生機序として動脈硬化性内膜肥厚による冠状動脈狭窄が主な原因の一つと考えられている。一方、近年冠状動脈内膜肥厚による狭窄部の拡大のために経皮的冠動脈形成術（PTCA）が広く行われており、さらにステントの血管内留置が行われつつある。しかしながら、このようなPTCAあるいはステントの血管内留置を行った場合、血管内皮細胞が剥離され、血管平滑筋細胞の増殖を伴う内膜肥厚によって再閉塞することがあり、医療上の大きな課題となっている。したがって、血管内膜肥厚を特異的に抑制する安全性の高い薬剤は、動脈硬化性疾患の予防や治療のみならず、PTCAやステントの血管内留置後の再狭窄予防に有用な薬剤として期待されている。

【0003】

ピリダジノン化合物又はその塩は、優れた血小板凝集阻害作用、強心作用、血管拡張作用、抗SRS-A（Slow Reacting Substances of Anaphylaxis）作用、トロンボキサンA₂合成酵素阻害作用、脊柱管狭窄症治療作用、勃起不全治療作用、血管新生促進作用及び血管新生作用増強作用等を有することが知られており抗血小板剤等として期待される薬物である（例えば、特許文献1～6参照）。

しかしながら、該ピリダジノン化合物が血管内膜肥厚に対してどのような効果を持つかについては報告がない。一方、血管内膜肥厚に対する治療法は様々であり、薬物療法も確立した治療法の一つではあるが、更に優れた薬物療法が待ち望まれている。

【特許文献1】特公平7-107055号公報

【特許文献2】特開平7-252237号公報

【特許文献3】特開平7-285869号公報

【特許文献4】WO99/11268号公報

【特許文献5】WO00/12091号公報

【特許文献6】WO00/33845号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は優れた血管内膜肥厚抑制薬を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

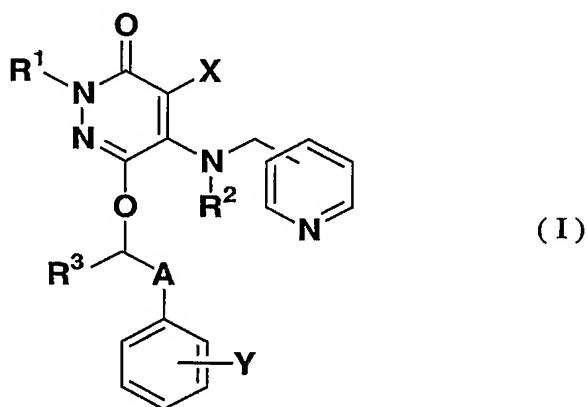
【0005】

本発明者らは、種々研究を重ねた結果、下記式（I）で表わされるピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩が血管内膜肥厚に対して優れた抑制効果を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0006】

すなわち、本発明は、式（I）で表される3（2H）-ピリダジノン化合物又は薬理学的に許容し得るその塩を有効成分とする血管内膜肥厚抑制薬を提供する。

【化1】



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子又は炭素数 1～6 のアルキル基を、 X はハロゲン原子、シアノ又は水素原子を、 Y はハロゲン原子、トリフルオロメチル又は水素原子を、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1～8 のアルキレンを示す。〕

【0007】

本発明の血管内膜肥厚抑制薬は、式 (I) において、好ましくは、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 は水素原子又は炭素数 1～4 のアルキル基、 X はハロゲン原子、 Y はハロゲン原子又は水素原子、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1～5 のアルキレンであるピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩であるのが好適である。

【0008】

本発明の式 (I) で表されるピリダジノン化合物の血管内膜肥厚抑制薬において、特に好ましい例は、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、又は 4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである。

【発明の効果】

【0009】

本発明によりピリダジノン化合物 (I) 又はその薬理学的に許容される塩を含む新規な血管内膜肥厚抑制薬が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

以下に、本発明の血管内膜肥厚抑制薬に係る上記式 (I) で表されるピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩について説明する。

上記式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 における炭素数 1～6 のアルキル基は、直鎖状でも分岐鎖状でもよい。具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

好ましい R^1 および R^2 としては、それぞれ、水素原子が挙げられ、好ましい R^3 としては、水素原子および炭素数 1～4 のアルキル基が挙げられる。

R^3 における炭素数 1～4 のアルキル基としては、具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等が挙げられる。さらに好ましい R^3 としては、水素原子が挙げられる。

X 、 Y におけるハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味する。好ましい X としては、ハロゲン原子が挙げられ、好ましい Y としては、ハロゲン原子および水素原子が挙げられる。

Aにおける水酸基で置換されていてもよい炭素数1~8のアルキレンとは、直鎖状でも分岐鎖状でもよく、具体的には、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、2, 2-ジメチルエチレン、2, 2-ジエチルエチレン、2, 2-ジ-n-プロピルエチレン、ヒドロキシメチレン、1-ヒドロキシエチレン、2-ヒドロキシエチレン、3-ヒドロキシプロピレン等が挙げられる。

好ましいAとして、水酸基で置換されていてもよい炭素数1~5のアルキレンが挙げられる。

式(I)において、メチレン基とピリジン環の結合位置は特に限定されないが、ピリジン環の窒素原子に対して3位であるのが好ましい。

また、Yはベンゼン環上のいずれの位置で置換されていてもよいが、好ましくは4位である。

特に、式(I)において、 R^1 および R^2 が水素原子、 R^3 が水素原子又は炭素数1~4のアルキル、Xがハロゲン原子、Yがハロゲン原子又は水素原子、Aが水酸基で置換されていてもよい炭素数1~5のアルキレンであるピリダジノン化合物が好ましい。

好ましい化合物として、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンおよびその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

【0011】

本発明において、ピリダジノン化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、例えば、無機酸との塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩等)、有機酸との塩(酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩等)等が挙げられる。これらの塩は、ピリダジノン化合物(I)から、既知の手段により製造することができる。

【0012】

本発明におけるピリダジノン化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩には、立体および光学異性体も包含される。これらのピリダジノン化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は既知の化合物であり、低毒性であることが知られている。当該化合物は、例えば、特公平7-107055号公報、米国特許5314883号公報、欧州特許482208号公開公報、特開平7-252237号公報、米国特許5750523号公報、欧州特許742211号公開公報に開示の方法等により製造することができる。

【0013】

本発明のピリダジノン化合物(I)及びその薬理学的に許容される塩は、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、ウサギ、マウス、ラット等の哺乳動物に対して、優れた血管内膜肥厚抑制効果を有する。

【0014】

本発明に係るピリダジノン化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、体重、症状の程度によって適宜選択すればよい。通常、ヒト成人に対しては0.001mg~5g/日、好ましくは0.005~1000mg/日であり、これを1日あたり1回又は数回に分けて投与する。

本発明に係るピリダジノン化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩の投与形態としては、注射剤(皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射)、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤、点眼剤、点鼻剤等による非経口投与、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤、トローチ剤、チュウアブル剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与、又は薬剤浸漬血管ステントもしくは薬剤を徐々に局所に送達する他のデバイスによる薬物の局所送達方法を挙げることができる。

【0015】

本発明に係るピリダジノン化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩は製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。

経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤、トローチ剤、チュウアブル剤は

、賦形剤（例えば、白糖、乳糖、ブドウ糖、でんぷん、マンニット等）、結合剤（例えば、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等）、崩壊剤（例えば、でんぷん、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール等）、滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、シリカ等）、潤滑剤（例えば、ラウリル酸ナトリウム、グリセロール等）等を使用して常套手段により調製される。

また、経口投与用製剤に有機酸を添加することで、溶出性、吸収性を改善することができる。有機酸としては、クエン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸等が挙げられる。

【0016】

更に、注射剤、エアゾール剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤、点眼剤、点鼻剤等は、活性成分の溶剤（例えば、水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール等）、界面活性剤（例えば、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン等）、懸濁剤（例えば、カルボキシメチルナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類等）、保存剤（例えば、パラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等）等を使用して常套手段により調製される。坐剤は、例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ココナツト油等を使用して常套手段により調製される。経皮吸収型製剤である軟膏には、例えば、白色ワセリン、流動パラフィン、高級アルコール、マクロゴール軟膏、親水軟膏、水性ゲル基剤等が用いられる。

【実施例】

【0017】

以下、本発明を詳細に説明するため試験例および実施例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

下記の試験例及び実施例では、常法に従って製造された化合物A（4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン塩酸塩）を使用した。

【0018】

試験例 1

ラット大腿動脈内膜肥厚に対する化合物Aの効果

1. 光増感反応による内膜肥厚作製方法

ペントバルビタールの腹腔内投与（50 mg/mL/kg）による麻酔下、ウイスターラットの左頸静脈にカテーテルを留置、左大腿動脈を剥離後に超音波パルスドップラー血流計のプローブを装着した。緑色光（540 nm、80万ルクス）をプローブ装着部上部に動脈より5 mm離して照射した。照射開始10分後、血流の安定を確認した後、ローズベンガル15 mg/mL/kgを左頸静脈内に投与し血管内皮を障害後、術部を縫合した。

2. 群分けと薬物投与

群分けは順番に溶媒群（9匹）、化合物A 10 mg/kg投与群（10匹）、シロシタゾール 300 mg/kg投与群（10匹）とした。薬物は、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させ5 mL/kgの投与量になるように調整し、手術当日は術後覚醒を確認したのち経口投与した。その後は1日1回午前中に3週間連続経口投与した。

3. 評価方法

手術3週間後、麻酔下に左大腿動脈を露出し、左心室から生理食塩水を75~90 mmHgの灌流圧にて灌流し血液を除去後、1%パラホルムアルデヒドと2%グルタルアルデヒド含有リン酸緩衝生理食塩水（PBS液）により左大腿動脈を灌流固定し摘出した。対照として傷害していない右大腿動脈も摘出した。摘出した大腿動脈切片は10%中性ホル

マリン緩衝液中に保存した。大腿動脈病理標本は連続切片にて0.5mm間隔で作製した。染色はヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色とした。内膜肥厚の指標として、コンピューター画像解析装置により大腿動脈横断切片の中膜部及び内膜部の面積を測定し、中膜面積/内膜面積比 (I/M比) を算出した。

4. 統計処理

得られた結果は平均値±標準誤差で表した。内膜部面積及びI/M比は、Bartlett法による各群の分散の均一性の検定を行い、その結果分散が均一の場合には一元配置法による分散分析を行った後、Dunnett法を用いて、溶媒群と各薬物群との平均値の差の検定を行った。分散が均一でない場合には、Kruskal-Wallisの順位検定を行い、有意差があれば溶媒群と各薬物群の平均順位の差について、Dunnett型の検定を行った。 $p < 0.05$ (両側) を統計上有意とした。

【0019】

結果

結果を図1に示す。化合物Aは10mg/kgの経口投与で内膜部面積及びI/M比を有意に低下させ、内膜肥厚抑制作用を示すことが明らかとなった。また、シロスタゾールの300mg/kgにおいて作用は認められなかった。

【0020】

実施例1 (錠剤)

化合物A 10g、乳糖 20g、澱粉 5g、ステアリン酸マグネシウム 0.1g及びカルボキシメチルセルロースカルシウム 7gの合計 42.1gを常法により混合した後、1錠中に50mgの化合物Aを含有する糖衣錠とした。

【0021】

実施例2 (錠剤)

主薬として化合物A 10.0mg、有機酸としてクエン酸を5.0mg、賦形剤として乳糖を123.0mg、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを4.0mg、崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウムを7.0mg、及び滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを1.0mg含有する錠剤を調製した。

【0022】

実施例3 (カプセル剤)

化合物A 10g、乳糖 20g、微結晶セルロース10g、及びステアリン酸マグネシウム 1gの合計 41gを常法により混合した後、ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に50mgの化合物Aを含有するカプセル剤とした。

【0023】

実施例4 (エアゾール懸濁液)

下記成分(A)を混合し、得られた混合液をバルブを備えた容器に仕込み、これに対して下記噴射剤(B)を20℃で約2.46~2.81mg/cm²ゲージ圧までバルブノズルから圧入し、エアゾール懸濁液とした。

(A) - 化合物A 0.25質量%、ミリスチン酸イソプロピル 0.10質量%、エタノール 26.40質量%、

(B) - 1,2-ジクロロテトラフルオロエタンと1-クロロペンタフルオロエタンとの60:40(質量比)の混合物 73.25質量%

【図面の簡単な説明】

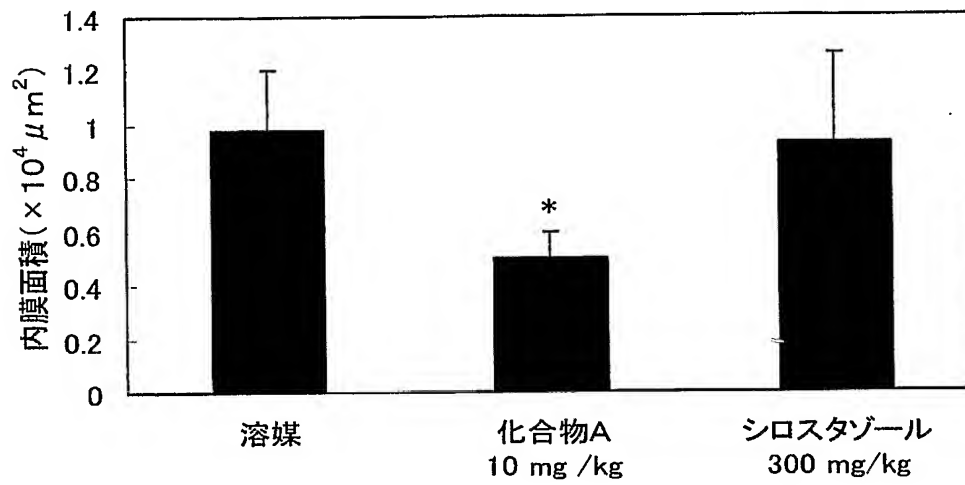
【0024】

【図1】 図1は、試験例1の結果を示す。化合物Aを10mg/kg、シロスタゾールを300mg/kg経口投与したときの内膜面積を示す。*は、溶媒群を対照としてDunnett検定を行った結果、 $p < 0.05$ で有意差があったことを示す。

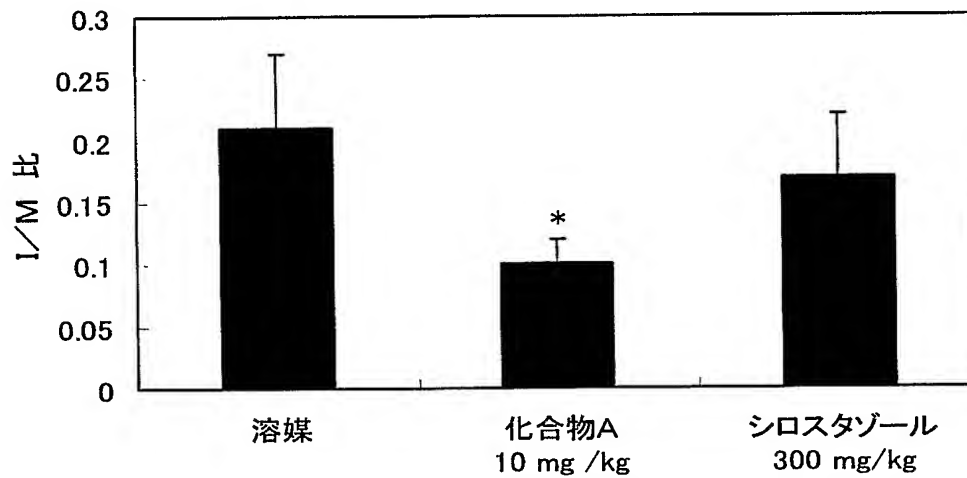
【図2】 図2は、試験例1の結果を示す。化合物Aを10mg/kg、シロスタゾールを300mg/kg経口投与したときのI/M比を示す。*は、溶媒群を対照としてDunnett検定を行った結果、 $p < 0.05$ で有意差があったことを示す。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



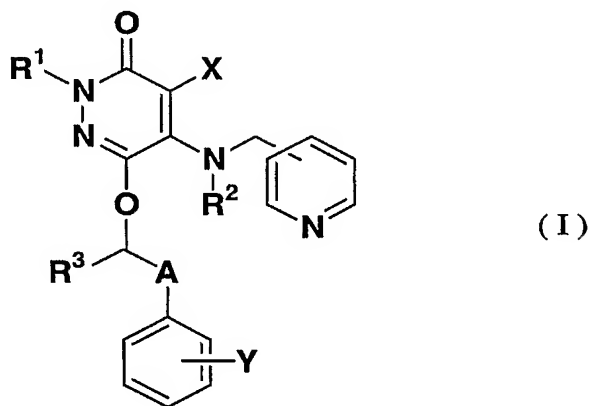
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 経皮的冠動脈形成術（P T C A）及びステントの血管内留置後の再狭窄予防、進展の治療に有効な血管内膜肥厚抑制薬の提供。

【解決手段】 式（I）

【化1】



〔式中、R¹、R² および R³ はそれぞれ独立して、水素原子又は C₁ - 6 アルキル基を、X はハロゲン原子、シアノ又は水素原子を、Y はハロゲン原子、トリフルオロメチル又は水素原子を、A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 8 のアルキレンを示す。〕

で表される 3 (2 H) - ピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩を含む血管内膜肥厚抑制薬。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 3 2 5 5 1
受付番号	5 0 4 0 0 2 1 0 7 2 8
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 2 月 1 0 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成16年 2月 9日

特願 2 0 0 4 - 0 3 2 5 5 1

ページ : 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 3 9 8 6]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1

氏 名

日産化学工業株式会社

特願 2 0 0 4 - 0 3 2 5 5 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 8 1 9]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号

氏 名

大正製薬株式会社